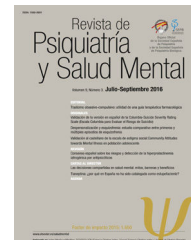




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



EDITORIAL

Recomendaciones preventivas sobre el uso de ácido valproico en mujeres embarazadas o con capacidad de gestación para tener muy presentes



Preventive recommendations on the use of valproic acid in pregnant or gestational women to be very present

María Paz García-Portilla^{a,b,*} y Julio Bobes^{a,b}

^a Área de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM Oviedo, España

En octubre de 2014, el *European Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) de la *European Medicines Agency* (EMA/612389/2014)¹ recomendaba restringir el uso de ácido valproico para el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar en mujeres embarazadas o con capacidad de gestación teniendo en cuenta el riesgo de desarrollar malformaciones anatómicas congénitas y trastornos del neurodesarrollo que tienen los niños expuestos de forma continuada durante el embarazo a este medicamento. Las recomendaciones realizadas consistían en:

- (1) No debería utilizarse ácido valproico para tratar la epilepsia o el trastorno bipolar en niñas y en mujeres embarazadas o con capacidad de gestación a menos que otros tratamientos hayan resultado ineficaces o no hayan sido tolerados.
- (2) En las mujeres en las que el ácido valproico sea la única opción posible tras haber probado otros fármacos se deben utilizar medidas contraceptivas efectivas, y el inicio y la supervisión del tratamiento deben ser realizados por médicos con experiencia en el tratamiento de estos trastornos.

- (3) Los médicos que prescriban ácido valproico a esta población deben proporcionar información completa y comprensible sobre el riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo en la descendencia para facilitar la toma de decisiones informadas².
- (4) Las mujeres que se encuentren en tratamiento con ácido valproico no deben interrumpirlo sin consultar con su médico.
- (5) El ácido valproico no debe utilizarse en el tratamiento para la prevención de la migraña.

Asimismo, el PRAC recomendaba la realización de estudios a nivel europeo para determinar la efectividad de estas medidas.

Casi 3 años más tarde, el 15 de marzo de 2017, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), convocó a la Sociedad Española de Neurología (SEN), a la Sociedad Española de Psiquiatría (SEP), y a la Federación Española de Epilepsia (FEDE) a una reunión sobre el «Uso en España del ácido valproico en niñas y mujeres con capacidad de gestación». El motivo de dicha reunión era expresar su preocupación por el hecho de que ni la prescripción de ácido valproico entre las mujeres en edad gestacional había disminuido de forma significativa ni su utilización se había acompañado de las medidas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: albert@uniovi.es (M.P. García-Portilla).

anticonceptivas apropiadas, a pesar de las medidas implementadas desde 2014 por la AEMPS o el laboratorio titular en base a las recomendaciones del PRAC (EMA/612389/2014)¹. Dado que la situación española es similar a la de otros países de la Unión Europea y Estados Unidos³⁻⁵, en marzo de 2017 el PRAC inició una nueva revisión sobre el uso del ácido valproico en mujeres embarazadas o con capacidad de gestación para valorar la efectividad de las medidas recomendadas en 2014¹ en los distintos países europeos y considerar la necesidad de intensificar las restricciones actuales para minimizar los riesgos en la descendencia (EMA/144306/2017)³. Se prevé que este nuevo proceso finalice a finales de este año.

Por su parte, la FDA ya alertaba en junio de 2011⁶ sobre el riesgo que tenían los niños expuestos prenatalmente a ácido valproico de obtener, además de las malformaciones anatómicas congénitas conocidas, puntuaciones inferiores en los test cognitivos comparados con los niños expuestos a otros fármacos anticonvulsivantes. Indicaba además sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos antes de usarlo en mujeres con capacidad de gestación, recomendando utilizar otros fármacos a no ser que fuera esencial para esa persona en concreto (riesgo de lesión o muerte). En el caso de utilizarlo, aconsejaba emplear medidas contraceptivas efectivas. En el año 2013, la FDA cambió el ácido valproico de la categoría «D» (el beneficio potencial del fármaco en la mujer embarazada es aceptable a pesar de los riesgos potenciales) a la «X» (el riesgo de uso en las mujeres embarazadas sobrepasa claramente cualquier beneficio potencial del fármaco) en el listado de fármacos y prohibió su utilización en el embarazo para la indicación de la prevención de la migraña⁷.

Riesgos para la descendencia derivados de la exposición prenatal al ácido valproico

Desde hace 3 décadas es sabido que el ácido valproico es el fármaco antiepiléptico más teratogénico, con un riesgo de malformaciones congénitas anatómicas importantes (defectos del tubo neural, anomalías genitourinarias y músculo-esqueléticas, labio leporino y/o paladar hendido, y defectos cardíacos) en torno al 10-11% de recién nacidos comparado con el 2-3% de la población general⁸. Además, en los últimos años distintos estudios han demostrado que entre el 30 y el 40% de los niños con exposición prenatal durante los trimestres 2º y 3º del embarazo al ácido valproico en monoterapia presentarán teratogénesis cognitiva y comportamental, así como un mayor riesgo de presentación de trastornos del neurodesarrollo, fundamentalmente trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastornos del espectro autista (TEA)⁹⁻¹⁶. El riesgo es mayor que otras opciones, incluyendo la politerapia con antipsicóticos y estabilizadores distintos del ácido valproico¹⁷.

Aunque los estudios son escasos, están realizados fundamentalmente en pacientes con epilepsia y tienen limitaciones metodológicas, los resultados son consistentes tras ajustar por posibles efectos confusores como el coeficiente intelectual de la madre, la edad de la madre, el uso de ácido fólico durante el embarazo, la dosis del ácido valproico, el tipo de epilepsia, y, en algunos estudios, la presencia de trastornos mentales en los padres.

En lo que se refiere a las alteraciones cognitivas se han descrito retrasos en la adquisición del lenguaje^{11,16} y un coeficiente intelectual menor en la infancia (entre 6 y 10 puntos), siendo la escala verbal la más afectada^{9,12,15,18,19}. Además, se han descrito peores habilidades de adaptación, afectación del funcionamiento social, presencia de comportamientos atípicos, e inatención^{10,14}. El riesgo de recibir un diagnóstico de autismo o de TEA está aumentado, siendo en el estudio danés¹³ del 2,5 y del 4,42%, respectivamente, comparado con el 0,48 y el 1,53% de la población general, es decir, 5 y 3 veces más riesgo que en la población general. En cuanto al TDAH, Cohen et al.¹⁴ encontraron que el 21% de los niños de 6 años de edad estaban en riesgo de recibir este diagnóstico.

Si bien algunos estudios encontraron un efecto dosis-dependiente que sugiere un efecto tóxico del ácido valproico sobre el neurodesarrollo¹⁸⁻²⁰, Gerard y Meador²¹ concluyen que en la actualidad no está claro que existan «dosis seguras de ácido valproico» y que se necesitan estudios prospectivos que incorporen los niveles de valproato para poder contestar a este extremo.

Recomendaciones preventivas sobre el uso de ácido valproico en mujeres embarazadas o con capacidad de gestación para tener muy presentes

La prevalencia de uso de fármacos antiepilépticos durante el embarazo está en torno al 2%, siendo la indicación más común el tratamiento de trastornos mentales —fundamentalmente trastorno bipolar— seguida del tratamiento de trastornos por dolor y epilepsia²². La elevada prevalencia en el trastorno bipolar estaría relacionada, al menos en parte, con la falta de planificación descrita en aproximadamente el 50% de los embarazos²³. Por ello, la elección del fármaco a utilizar en el tratamiento a largo plazo en las mujeres con capacidad gestacional es de crucial importancia desde el momento del diagnóstico.

En el caso del trastorno bipolar, la decisión clínica compartida²⁴ de iniciar o mantener el tratamiento con ácido valproico se basa en el resultado del balance entre los beneficios (evitación de recaídas o reagudizaciones, con los consiguientes riesgos para la madre y el feto) y los riesgos para la descendencia anteriormente señalados. Tanto los psiquiatras como las pacientes y sus parejas disponemos de insuficiente información actualizada para ayudarnos en esta decisión tan relevante clínicamente. Por una parte, la AEMPS ni ha actualizado en su web las notas informativas sobre el ácido valproico —no se ha incorporado en la web, o no hemos sabido encontrarla, la información del documento EMA/144306/2017³— ni ha publicado los datos sobre la efectividad en España de las medidas recomendadas en 2014, a diferencia de países como Francia y Reino Unido que comunicaron a la EMA la falta de efectividad de las medidas en base al insuficiente conocimiento de los riesgos tanto por parte de los médicos como por parte de las pacientes, o a no saber cómo utilizar esa información de cara a las decisiones de prescripción (EMA/144306/2017)³, ni ha puesto a disposición de los ciudadanos, en el apartado correspondiente de su web, el informe de seguridad de este medicamento. Por otra parte, los Servicios de Farmacia y/o Farmacología Clínica de los hospitales no recuerdan a los psiquiatras las

recomendaciones del PRAC/AEMPS de 2014¹ con la misma frecuencia, intensidad e insistencia utilizadas para el uso de otros psicofármacos. Finalmente, las guías de práctica clínica para el tratamiento del trastorno bipolar no incluyen información actualizada sobre este asunto, probablemente con relación a que, con la excepción de la guía de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP)²⁵, fueron publicadas antes del 2014 y no han sido todavía actualizadas²⁶⁻³⁰. Por ello, decidimos realizar este Editorial para informar a los psiquiatras españoles del estado actual de las medidas preventivas oficiales sobre el uso de ácido valproico en las mujeres embarazadas o con capacidad de gestación.

La guía de la BAP²⁵ señala que el hecho de ser mujer con capacidad gestante no parece influir en la prescripción del ácido valproico. Por ello, incluye 3 ítems sobre el tratamiento con este fármaco en las mujeres embarazadas o con capacidad de gestación en la batería que propone para auditar las historias clínicas de los pacientes con trastorno bipolar: (1) está justificada por escrito esa prescripción; (2) se ha informado a la paciente de los riesgos para su descendencia y esta la ha comprendido, y (3) se han ofrecido medidas de contracepción efectivas. En relación con el uso de ácido valproico en mujeres embarazadas o con capacidad gestante para el tratamiento agudo de la manía, advierte de las alertas recientes contra su uso y de la necesidad de consentimiento informado por parte de la paciente, proporcionando la dirección de la web donde se puede obtener más información. En el caso del tratamiento a largo plazo en monoterapia, recomienda con una evidencia de grado I (máxima) que no debería considerarse habitualmente el ácido valproico en mujeres con capacidad de gestación. Sin embargo, cuando habla de combinaciones de fármacos no introduce ninguna alerta sobre el uso de ácido valproico. Más sorprendente resulta el hecho de que en el apartado específico sobre «Neurotoxicidad de la medicación materna tras el nacimiento» no se haga ninguna alusión a la pléyade de datos sobre la neurotoxicidad del ácido valproico recogidos en el apartado anterior, y que en el apartado de «Riesgo de daño asociado a la medicación» se trate de pasada la neurotoxicidad limitándose a unas líneas: «El valproato ha sido considerado de especial preocupación por el aparentemente mayor riesgo de alteraciones del desarrollo comparado con mujeres en tratamiento con otros agentes antiepilépticos. Los problemas descritos incluyen CI más bajo y trastornos del desarrollo».

En base a la información existente en la actualidad y descrita anteriormente, realizamos las siguientes «Recomendaciones preventivas para tener muy presentes» cuando se vaya a iniciar un tratamiento para el manejo del trastorno bipolar en las mujeres embarazadas o con capacidad de gestación:

- (1) En las mujeres embarazadas o con capacidad de gestación en las que se vaya a iniciar un tratamiento farmacológico para el trastorno bipolar considerar preferentemente un fármaco distinto del ácido valproico, tanto para el tratamiento de la manía aguda como para el tratamiento a largo plazo.
- (2) Si por razones clínicamente justificadas y registradas en la historia clínica de la paciente se inicia tratamiento

con ácido valproico se deberían adoptar y registrar en la historia clínica las siguientes medidas:

- a. Informar a la paciente y su pareja (si disponible) de los riesgos de malformaciones anatómicas congénitas y teratogénesis cognitiva y comportamental de este fármaco.
- b. Asegurarse de que ha(n) comprendido los riesgos explicados.
- c. Obtener consentimiento informado por escrito previo a la prescripción.
- d. Informar y ofrecer a la paciente y su pareja (si disponible) sobre la necesidad de adoptar medidas contraceptivas efectivas, y/o coprescripción de suplemento de ácido fólico.
- e. Informar de la necesidad de comunicar a su psiquiatra el deseo de embarazo para la planificación del mismo en el momento evolutivo más adecuado.
- f. Informar sobre la necesidad de comunicar a su psiquiatra que está embarazada en el momento en el que conozca esta situación.
- g. Comunicar a la AEMPS los efectos adversos en la descendencia que pudieran aparecer, independientemente de que sea un efecto asociado o atribuible a la exposición prenatal al ácido valproico.

En el caso de mujeres embarazadas o con capacidad gestante actualmente en tratamiento con ácido valproico para el tratamiento de su trastorno bipolar, en las que no se hayan probado otros fármacos se debería:

- (1) Informar a la paciente y su pareja (si disponible) de los riesgos de malformaciones congénitas y teratogénesis cognitiva y comportamental de este fármaco.
- (2) Asegurarse de que ha(n) comprendido los riesgos explicados.
- (3) Discutir con la paciente y su pareja (si disponible) la posibilidad de sustituir el ácido valproico por otro fármaco, tanto para el tratamiento de la manía aguda como para el tratamiento a largo plazo.
- (4) En caso de que la decisión compartida sea continuar con el tratamiento con ácido valproico se aplicarán las mismas medidas c-g del caso anterior (inicio de tratamiento).

Estas medidas se aplicarán lo antes posible (preferentemente en la siguiente consulta) salvo que el estado clínico de la paciente lo contraindique, posponiendo el proceso de información-decisión compartida hasta el momento clínicamente indicado. Todas las recomendaciones implementadas quedarán registradas en la historia clínica.

En el caso de mujeres embarazadas o con capacidad gestante actualmente en tratamiento con ácido valproico para el tratamiento de su trastorno bipolar, en las que las otras opciones farmacológicas no fueron eficaces o no fueron toleradas, se deberían adoptar y registrar las medidas a-g del primer caso (inicio del tratamiento).

En conclusión, a la espera de conocer el nuevo informe de la EMA sobre la necesidad o no de aumentar las restricciones para el uso del ácido valproico en mujeres embarazadas o con capacidad gestante, las medidas preventivas recomendadas deberían estar muy presentes en el racional de los

psiquiatras españoles, teniendo en cuenta el estado actual del conocimiento.

Bibliografía

- European Medicines Agency. PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls. Women to be better informed of the risks of valproate use during pregnancy. EMA/612389/2014 [consultado 15 Jun 2017]. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500175214.pdf
- Ramos Pozón S. Bioethical procedure for decision-making in mental health. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2016;9:230.
- European Medicines Agency. New review of valproate use in pregnancy and women of childbearing age. EMA to consider if risks of these medicines require further restrictions of use. EMA/144306/2017 [consultado 15 Jun 2017]. Disponible en: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/03/news_detail_002706.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- Gotlib D, Perelstein E, Kurlander J, Zivin K, Riba M, Muzik M. Guideline adherence for mentally ill reproductive-aged women on treatment with valproic acid: A retrospective chart review. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:527–33.
- Murphy S, Bennett K, Doherty CP. Prescribing trends for sodium valproate in Ireland. *Seizure*. 2016;36:44–8.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Children born to mothers who took valproate products while pregnant may have impaired cognitive development [6-30-2011] [consultado 15 Jun 2017]. Disponible en: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Valproate anti-seizure products contraindicated for migraine prevention in pregnant women due to decreased IQ scores in exposed children [05-06-2013] [consultado 15 Jun 2017]. Disponible en: www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm350684.htm#tabs-1
- Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008;81:1–13.
- Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, et al., Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Group (LMNDG). Early cognitive development in children born to women with epilepsy: A prospective report. *Epilepsia*. 2010;51:2058–65.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 2011;22:240–6.
- Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, Reutens DC, Barton S, Wood AG. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2011;76:719–26.
- Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, Reutens DC, Barton S, Wood AG. The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-age children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17:133–42.
- Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309:1696–703.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, et al., NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*. 2013;29:308–15.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): A prospective observational study. *Lancet Neurology*. 2013;12:244–52.
- Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, et al., Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Group. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: A controlled cohort study. *Neurology*. 2015;84:382–90.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al., EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: An analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10:609–17.
- Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: Neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010236.pub2>. Art. No. CD010236.
- Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, Rooney C, Trayner P, Clayton-Smith J, UK Epilepsy and Pregnancy Register. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*. 2016;87:1943–53.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: An observational study. *Neurology*. 2015;85:866–72.
- Gerard EE, Meador KJ. An update on maternal use of antiepileptic medications in pregnancy and neurodevelopment outcomes. *J Pediatr Genet*. 2015;4:94–110.
- Bobo WW, Davis RL, TohS, Li DK, Andrade SE, Cheetham TC, et al. Trends in the use of antiepileptic drugs among pregnant women in the US, 2001-2007: A medication exposure in pregnancy risk evaluation program study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26:578–88.
- Khan SJ, Fersh ME, Ernst C, Klipstein K, Albertini ES, Lusskin SI. Bipolar disorder in pregnancy and postpartum: Principles of management. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18:13.
- Ramos Pozón S. Shared decision making in mental health: Myths, barriers, and benefits. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2016;9:175–6.
- Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharm*. 2016;30:495–553.
- Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Suppes T, Thase ME, et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. 2nd ed. American Psychiatric Association; 2002 [consultado 8 Jun 2017]. Disponible en: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar.pdf
- Hirschfeld RMA. Guideline watch: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. 2nd edition American Psychiatric Association; 2005 [consultado 8 Jun 2017]. Disponible en: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar-watch.pdf
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de práctica clínica sobre trastorno bipolar [Versión resumida]. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH /AEN Núm. 2012/1.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

(CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2013. *Bipolar Disord.* 2013;15:1–44.

30. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder. Clinical guideline [CG185] 2014 (Sept) [actualizado Feb 2016; consultado 15 Jun 2017]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg185